



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 37 723.5

Anmeldetag: 17. August 2002

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Verwendung von I κ B-Kinase Inhibitoren in
der Schmerztherapie

IPC: A 61 K 31/4184

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Agurks', written over the text 'Im Auftrag'.

Agurks

Beschreibung

Verwendung von I κ B–Kinase Inhibitoren in der Schmerztherapie

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von I κ B–Kinase Inhibitoren zur Behandlung von Schmerzen.

In den Patentanmeldungen WO 01/00610, WO 01/30774 und WO 01/68648 werden Verbindungen beschrieben, die NF κ B modulieren können.

- 10 NF κ B ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Gene aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNF α oder IL-6 kodieren. NF κ B liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor I κ B vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von I κ B. Dieser proteolytische Abbau führt zur
- 15 Aktivierung von NF κ B, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

In Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen oder Atherosklerose ist NF κ B über das normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NF κ B ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort

20 zur Verstärkung der Cytostatika Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NF κ B aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der Gene interferieren.

Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von I κ B. Diese Phosphorylierung

25 wird durch die spezifische I κ B–Kinase reguliert.

In der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen werden Pharmaka einer Vielzahl verschiedener Substanzgruppen eingesetzt. Die Schmerztherapie ist trotzdem auch heute noch nicht befriedigend gelöst. Das liegt vor allem an der nicht ausreichenden Wirkstärke der auf

30 dem Markt befindlichen Analgetika.

In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Schmerzen zu erhalten, wurde nun gefunden, dass I κ B–Kinase Inhibitoren dazu einsetzbar sind. Insbesondere konnte in den

benutzten Modellen eine Wirkstärke demonstriert werden, die derjenigen klassischer nicht-steroidaler Antiphlogistika klar überlegen ist.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von I κ B–Kinase Inhibitoren zur Herstellung von
5 Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen.

Unter dem Begriff „Schmerzen“ werden akute Schmerzen und chronische Schmerzen verstanden. Beispiele für chronische Schmerzen sind:

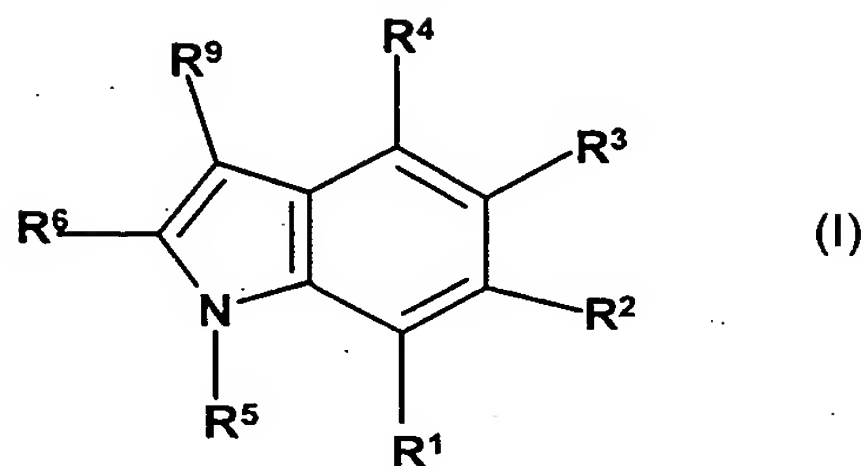
- 10 chronische muskuloskeletären Erkrankungen wie Rückenschmerzen,
- Schmerzen bei Regelblutungen,
- Schmerzen bei Osteoarthrose oder Rheumatoider Arthritis,
- Schmerzen bei Darmentzündung,
- Schmerzen bei Herzmuskelentzündung,
- Schmerzen bei Multipler Sklerose,
- 15 Schmerzen bei Neuritis,
- Schmerzen bei Karzinomen und Sarkomen,
- Schmerzen bei AIDS,
- Schmerzen bei Chemotherapie,
- Amputationsschmerz,
- 20 Trigeminus-Neuralgie,
- Kopfschmerzen wie Migränekopfschmerz, oder
- Neuropathische Schmerzen wie postherpetische Zosterneuralgie.

Beispiele für akute Schmerzen sind:

- 25 Schmerzen nach Verletzungen,
- Postoperativer Schmerzen,
- Schmerzen bei akutem Gichtanfall oder
- akute Schmerzen nach kieferchirurgischen Eingriffen.

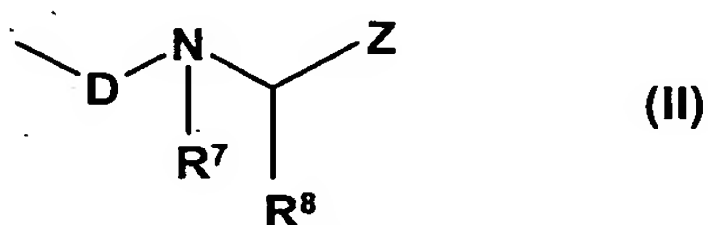
30 I κ B–Kinase Inhibitoren sind beispielsweise Indol- oder Benzimidazolderivate wie sie in den Patentanmeldungen WO 01/00610 und WO 01/30774 beschrieben werden.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,



worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für R⁹ oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

- R⁹ für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
 4. -(C₁-C₆)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.4 -O-R¹⁰,
 - 4.5 =O,
 - 4.6 Halogen,
 - 4.7 -CN,
 - 4.8 -CF₃,

4.9 $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

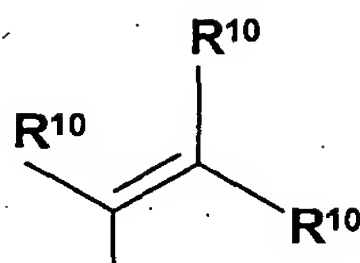
4.10 $-C(O)-O-R^{10}$,

4.11 $-C(O)-N(R^{10})_2$,

4.12 $-N(R^{10})_2$,

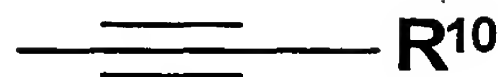
4.13 $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

4.14 Rest der Formel



oder

4.15 Rest der Formel



R^{10} für

a) Wasserstoffatom,

b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
4. Halogen,
5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch $-C(O)-OH$ substituiert ist oder
6. $-C(O)-OH$,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

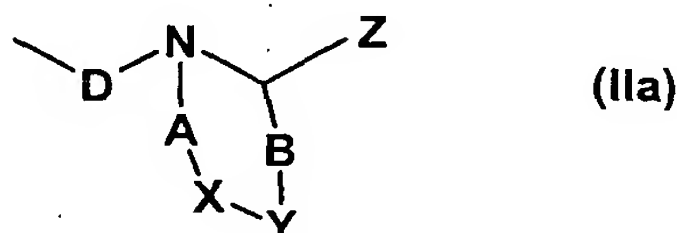
4. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin

R^{11} für

1. $-O-R^{10}$ oder

2. $-N(R^{10})_2$, steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

1.1. $-OH$,

1.2. $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy,

1.3. Halogen,

1.4. $-NO_2$,

1.5. $-NH_2$,

1.6. $-CF_3$,

1.7. Methylendioxy,

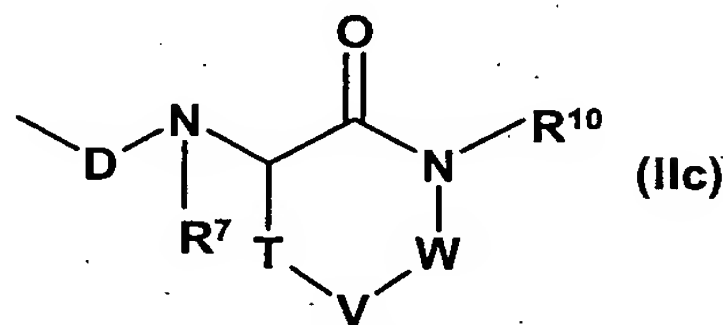
1.8. $-C(O)-CH_3$,

1.9. $-CH(O)$,

1.10. $-CN$,

- 1.11. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy-carbonyl}$,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 1.18. Tetrazolyl, oder
- 1.19. $-\text{OH}$

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R^7 und R^{10} wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 6. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 7. $-CN$,
 8. $-O-R^{10}$,
 9. $-N(R^{10})_2$,
 10. $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
 11. $-CF_3$ stehen,
- R⁵ für
1. Wasserstoffatom,
 2. $-OH$ oder
 3. $=O$ steht, und
- R⁶ für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist oder
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, steht.

20 Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei

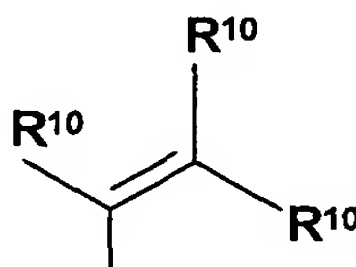
einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin

D für $-C(O)-$ steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

25 R⁸ für 1. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.3 $-O-R^{10}$,
- 1.4 $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.5 $-N(R^{10})_2$,
- 1.6 Rest der Formel



oder

1.7 Rest der Formel,



oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R⁹ für 1. R⁸,2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2.2 Halogen,

2.3 -CN oder

2.4 -CF₃, oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R¹⁰ für

a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

4. Halogen,

5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist oder

6. -C(O)-OH,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),Z für 1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch -NH₂, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl oder2. -C(O)-R¹¹ steht, worinR¹¹ für 1. -O-R¹⁰ oder

2. $-N(R^{10})_2$ steht,

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Indol, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Purin, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Thiomorpholin, Isothiazolidin, Indazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Tetrazol, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Tetrahydroisochinolin, oder

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Triazolone, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Isochinolin, und

die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
7. -CN,
8. -CF₃
9. -OR¹⁰,

10. $-N(R^{10})_2$ oder

11. $-S(O)_x - R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R^5 für Wasserstoffatom steht und

R^6 für 1. Phenyl, ein oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

5 1.1 $-CN$,

1.2 $-CF_3$,

1.3 Halogen,

1.4 $-O-R^{10}$,

1.5 $-N(R^{10})_2$,

10 1.6 $-NH-C(O)-R^{11}$,

1.7 $-S(O)_x - R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

1.8 $-C(O)-R^{11}$ oder

1.9 $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-NH}_2$,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-,
15 zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben
unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben
unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

20 Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von der Verbindung der
Formel I, wobei

einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin

25 D für $-C(O)-$ steht,

R^7 für Wasserstoffatom steht,

Z für $-C(O)-OH$ oder $-C(O)-NH_2$ steht,

R^8 für 1. $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder
zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 $-S(O)-R^{10}$, wobei R^{10} wie unten definiert ist,

30 1.2 $-N(R^{10})_2$, wobei R^{10} wie unten definiert ist, oder

1.3 Pyrrol oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R^{10} für a) Wasserstoffatom,

b) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach
35 unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,

c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach
unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder
-(C₁-C₄)-Alkyl,

für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis
c),

die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für Wasserstoffatom stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht,

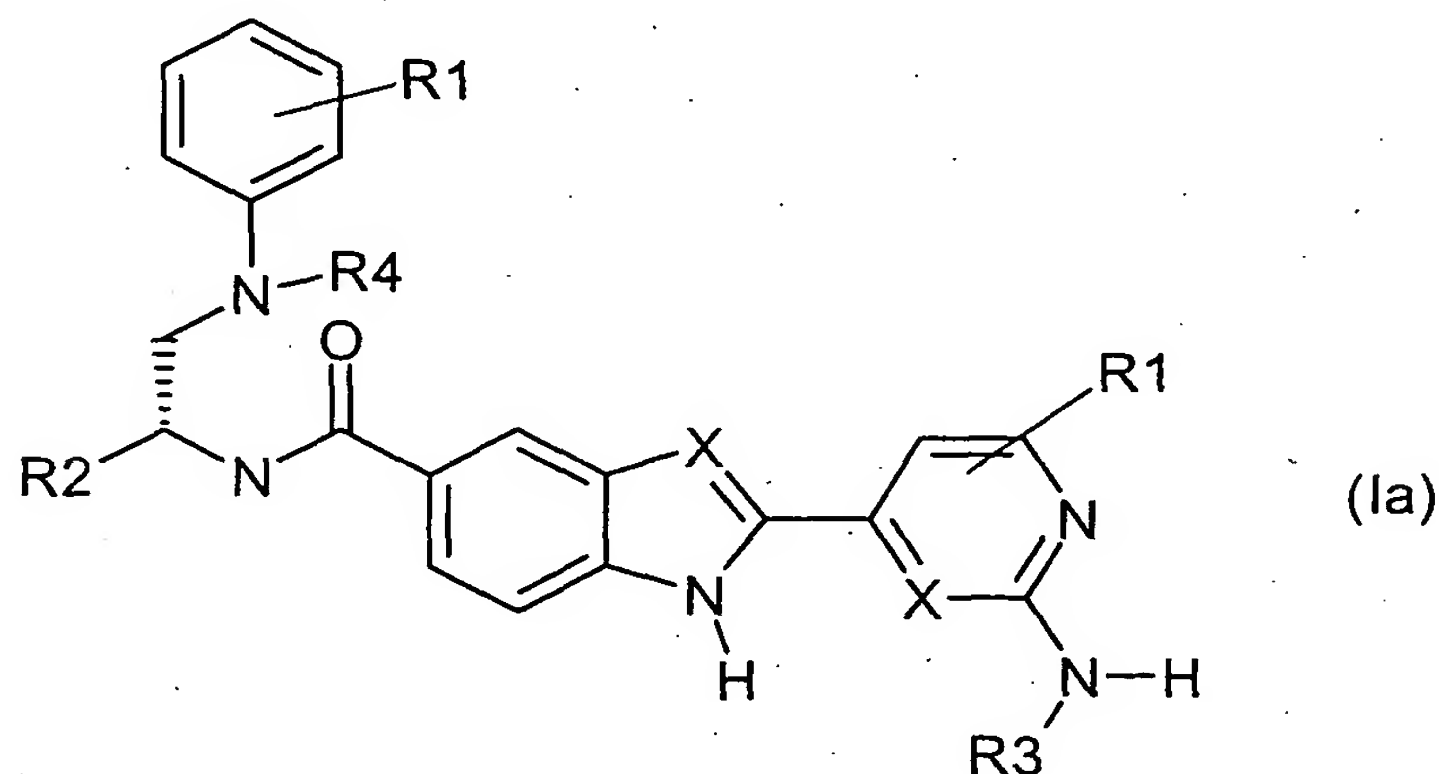
R⁶ für Phenyl oder Pyridin steht, und

R⁹ für 1. Wasserstoffatom,

2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch -C(O)-OH, -OH
oder -C(O)-NH₂, oder

3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig
voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von der Verbindung der
Formel Ia



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel Ia und/oder ein physiologisch
verträgliches Salz der Verbindung der Formel Ia, wobei

X für N-Atom oder CH steht,

R¹ für 1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. -(C₁-C₄)-Alkyl,

4. -CN,

5. $-\text{CF}_3$,
6. $-\text{OR}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
7. $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl stehen,
8. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht, oder
9. $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^5$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und R^5 Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl bedeutet, steht,

R2 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Triazol, Triazolon, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolon, Oxadiazolidindion, Triazol, 3-Hydroxypyrro-2,4-dion und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazol steht, und

der Heteroarylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
- 1.2 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl,
- 1.3 $-\text{O}-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
- 1.4 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl stehen,
- 1.5 Halogen oder
- 1.6 Keto-Rest,

2. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,

3. $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht, oder

4. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl stehen,

R3 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,

R4 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, 3-

Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, oder cyclohexa- Derivate dieser Heterocyclen ableiten. Heteroaryl steht oder

- 5 2. einen Arylrest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl steht, und
- 10 der Arylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch -(C₁-C₅)-Alkyl, -(C₁-C₅)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl oder -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl.

15 Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von der Verbindung der Formel Ia, wobei

X für N-Atom oder CH steht,

R1 wie oben unter 1. bis 9. definiert ist,

- 20 R2 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe 1,3,4-Oxadiazol, Oxazol, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Imidazol, Triazol, Triazon, Tetrazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, 1,2,3,5- Oxadiazolon, Isoxazon oder Oxadiazolidindion, steht, und der Heteroarylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 Keto-Rest,

25 1.2 Halogen oder

1.3 -(C₁-C₂)-Alkyl, oder

2. -C(O)-N(R⁵)-R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl stehen

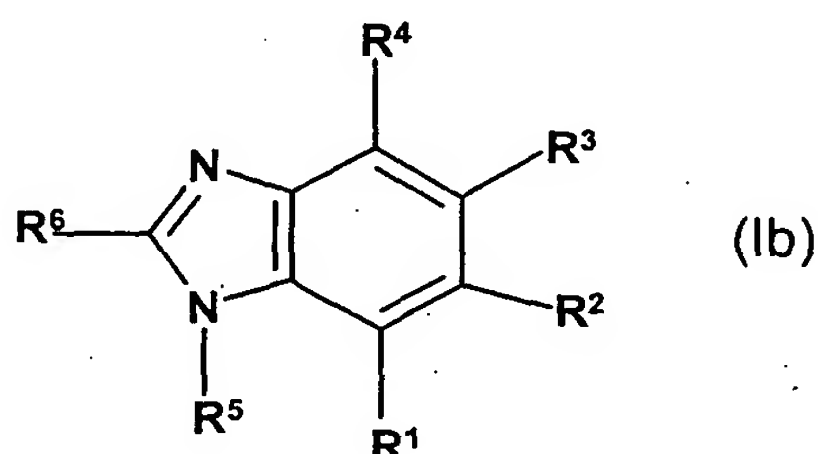
R3 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

- 30 R4 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe der ungesättigten, teilweise gesättigten oder vollständig gesättigte Ringe steht, die sich von Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol ableiten, oder
2. Phenyl steht, und Phenyl unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach

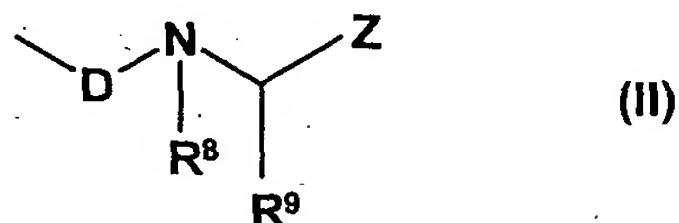
unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, -OH, -(C₁-C₄)-Alkyl oder -(C₁-C₄)-Alkoxy.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamino-1-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der Formel Ib



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel Ib und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel Ib, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,

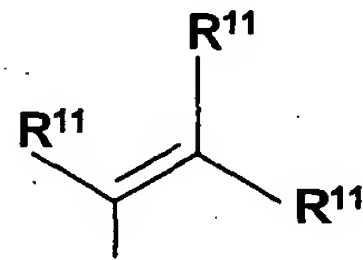


worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁸ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

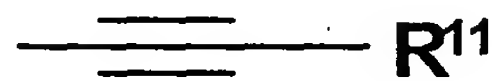
- R⁹ für
1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
 2. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 5. (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 5.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

- 5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 5.4 $-O-R^{11}$,
- 5.5 $=O$,
- 5.6 Halogen,
- 5.7 $-CN$,
- 5.8 $-CF_3$,
- 5.9 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,
- 5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,
- 5.12 $-N(R^{11})_2$,
- 5.13 (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
- 5.14 Rest der Formel



oder

- 5.15 Rest der Formel



worin

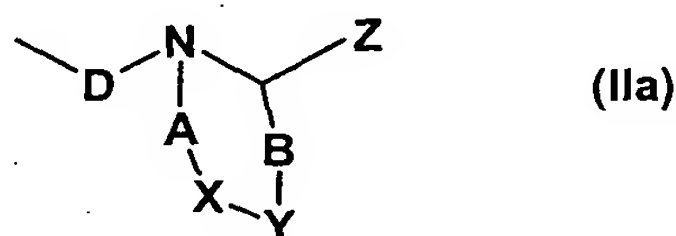
- R¹¹ für a) Wasserstoffatom,
- b) (C_1-C_6) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 4. Halogen,
 5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch $-COOH$ substituiert ist,
 6. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
 7. $-COOH$,

- c) Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{11})_2$ hat R^{11} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e)

- 5 Z für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 10 4. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl substituiert oder unsubstituiert ist oder
 5. $-C(O)-R^{10}$ steht, worin
- R^{10} für
1. $-O-R^{11}$ oder
 2. $-N(R^{11})_2$ steht, oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R^{10} wie in Formel II definiert sind,

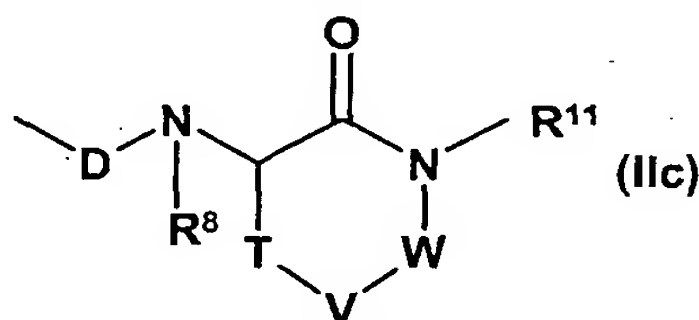
- A für Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder
- X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält; X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C_1-C_8) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch

- 1.1. -OH,
- 1.2. (C₁-C₈)-Alkoxy,
- 1.3. Halogen,
- 1.4. -NO₂,
- 1.5. -NH₂,
- 1.6. -CF₃,
- 1.6. -OH,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. -C(O)-CH₃,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -COOH,
- 1.12. -C(O)-NH₂,
- 1.13. (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 1.18. Tetrazolyl, oder

R⁹ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R⁸ und R¹¹ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest
-CH₂- steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest
-CH₂- steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den
Rest -CH₂- steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder
einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten, und die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. (C_1-C_4) -Alkyl,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
7. $-CN$,
8. $-O-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Aryl,
9. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
13. $-NO_2$ oder
14. $-CF_3$ stehen,

- R^5 für
1. Wasserstoffatom,
 2. $-OH$ oder
 3. $=O$ steht, und

- R^6 für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Phenyl, ein- oder zweifach substituiert durch
 - 2.1 $-CN$,
 - 2.2 $-NO_2$,
 - 2.3 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 2.4 $-N(R^{11})_2$,
 - 2.5 $-NH-C(O)-R^{11}$,

2.6 $-S(O)_x-R^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

2.7 $-C(O)-R^{11}$ oder

2.8 $-(C_1-C_4)-Alkyl-NH_2$,

3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, oder

4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der

Formel Ib, wobei

einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin

R^8 für Wasserstoffatom steht,

R^9 für 1. charakteristischen Rest einer Aminosäure oder

2. $(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrol ein- oder zweifach substituiert durch $-(C_1-C_4)-Alkyl$, Pyrazol, Phenyl, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, $-CN$, Morpholin, Azepin, Pyrazin, 1,3,4-Oxadiazol, $-N(R^{13})-Phenyl$, worin R^{13} wie unten definiert ist, $(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $-OR^{11}$, $-NH(R^{11})$, worin R^{11} jeweils wie oben definiert ist, $-S(O)_x-R^{12}$, worin x für Null, 1 oder 2 und R^{12} Naphthyl, Pyrimidinyl, Morpholinyl oder Phenyl bedeutet, welche unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sind durch $-OH$, $(C_1-C_4)-Alkyl$, $-CF_3$, Halogen, $-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-COOH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-NH_2$ oder $-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl$, oder $C(O)-R^{12}$, worin R^{12} wie oben definiert ist,

Z für $-C(O)-R^{10}$, Tetrazol, $(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch Phenyl, oder $-OH$, oder 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder einfach substituiert ist durch

$-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)-Alkyl$, $-N-[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)-Cycloalkyl$, $-NH-C(O)-NH-Aryl$, $-NH-C(O)-NH-Phenyl$, $-NH-SO_2-Aryl$, $-NH-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-OH$ oder $-(C_1-C_4)-Alkyl$, steht, worin

R^{10} für $-O-R^{11}$, Phenyl, Pyrimidin, $-OH$, Morpholinyl, $-N(R^{11})_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^{11} für 1. $-(C_1-C_4)-Alkyl$,

2. R^{13} oder

3. $-N(R^{13})_2$, worin R^{13} unabhängig voneinander

- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- c) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- (C_1-C_4) -Alkyl,
- d) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $N(R^{13})_2$,
- e) Halogen oder
- f) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Phenyl, bedeutet, steht oder

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, oder

R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Isochinolin, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 1,3,4-Oxadiazol und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und

die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,

3. -(C₁-C₄)-Alkyl,
4. -CN,
5. -NO₂,
6. -O-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,
7. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
8. -N-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,
9. -N-(C₁-C₄)-Alkyl oder
10. -CF₃ stehen,

- R⁵ für
1. Wasserstoffatom,
 2. -OH oder
 3. =O steht, und

- R⁶ für
1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch

1.1 -CN,

1.2 -NO₂,

1.3 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

1.4 -NH₂ oder

1.5 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ oder

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch -N-R¹⁴, worin R¹⁴ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch -N-R¹⁴, worin R¹⁴ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht.

25 Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von der Verbindung 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure ((S)-1-carbamoyl-2-diphenylamin-ethyl)-amid.

30 Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter den Begriffen "-(C₁-C₈)-Alkyl", "-(C₁-C₆)-Alkyl" oder "-(C₁-C₄)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 8, 1 bis 6 bzw 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Tetrazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Triazolone, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Imidazolidin, -Carbolin und benzanellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

Unter dem Begriff „Heteroarylrest aus der Gruppe der ungesättigten, teilweise gesättigten oder vollständig gesättigten Ringe, die sich von Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol ableiten“ werden beispielsweise Verbindungen verstanden wie Piperazin, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Tetrahydropyridin, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolin, Isothiazolidin, Tetrahydro-1,4-thiazin oder Piperidin.

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe -(C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere -(C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere -(C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl,

Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzyl-reste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

- 5 In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-
10 Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylene oder als 1,3-Phenylene vorliegen können. Phenylene-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylene-methyl (-C₆H₄-CH₂-) und Phenylene-ethyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH₂-C₆H₄-) . Phenylene-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenylene-ethenyl und Phenylene-propenyl.
15

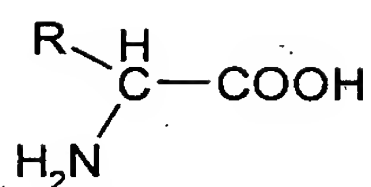
Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5
20 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe --- (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -N(R¹⁰)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylenedioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14
25 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -N(R¹⁰)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für
30 einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -(C₁-C₄)-Alkyl,
35

Halogen, Hydroxy, $-N(R^{10})_2$, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Heterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy wie Methoxy, Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, $-CN$, $-CF_3$ oder $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzo-thienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von α -Aminosäuren ist wie folgt:



Die α -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest" einer Aminosäure bezeichnet wird.

Für den Fall, daß R⁸ den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden

vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden α -

Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure.

Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosäure die eingesetzt werden als Rest

R⁸ auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoadipinsäure, 2-

Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure,

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-

Aminopimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin,

2-Amino-heptansäure, Pipecolinsäure, Hydroxylysin, Sarkosin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyl-

lysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, allo-

Hydroxylysin, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtyl)-alanin),

Homophenylalanin, Homocystein, Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-

Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, 2-Amino-3-phenylaminopropionsäure,

2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-

Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluor-

phenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin,

Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon,

Methionin-Sulfoxid oder -NH-NR¹⁰-C(O)N(R¹⁰)₂, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei

natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle

Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

Als geeignete Schutzgruppe werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ,

Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R⁸ dient beispielsweise das für

die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt.

- 5 Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib erfolgt wie beschrieben in den Patentanmeldungen WO 01/00610 und WO 01/30774. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.
- 10 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäß eingesetzten I κ B-Kinasen Inhibitoren, die sich in den benutzten Modellen zeigt, eignen sich die genannten Inhibitoren zum Einsatz in allen Schmerzformen, insbesondere bei Schmerzen, bei denen entzündliche Prozesse eine Rolle spielen.
- 15 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale und intraartikuläre, Applikation.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formeln I, Ia oder Ib mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 25 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen
- 35

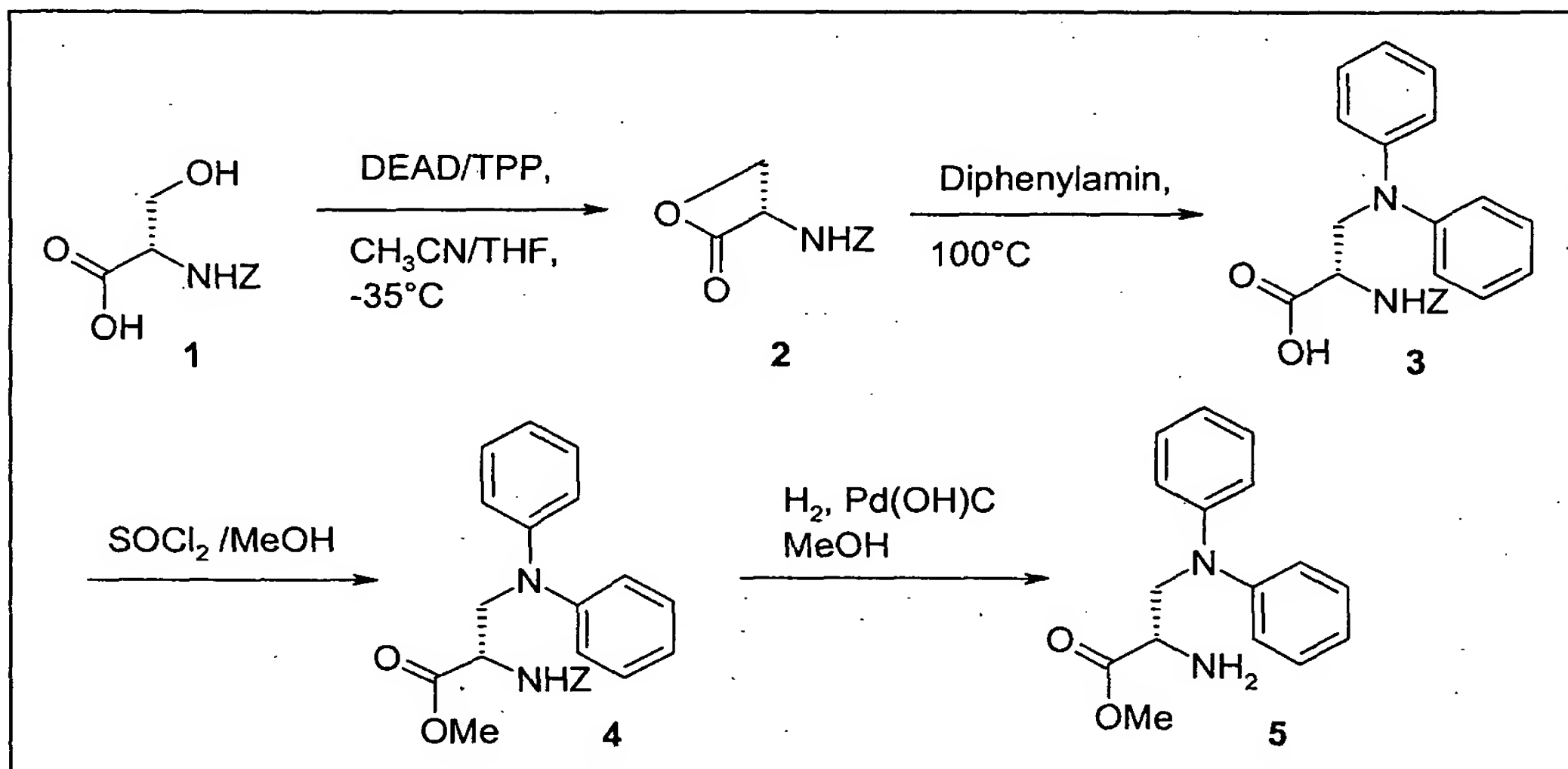
Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen. Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß der Formeln I, Ia oder Ib, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

A.1.) Synthese der Aminosäure ((S)-2-Amino-3-diphenylamino-propionsäure-methyl-ester (5))



5 N-Benzyloxy-carbonyl-L-serin-β-lacton (2)

54,8 g (0,209 mol) Triphenylphosphin wurden in 600 ml Acetonitril suspendiert und unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf -35 °C bis -45 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 50 Minuten tropfenweise 36,4 g (0,209 mol) Azodicarbon-säure-diethylester hinzugegeben. Man rührte 15 Minuten bei -35 °C nach. Zu diesem Gemisch tropfte man dann langsam eine Lösung aus 50 g (0,209 mol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin (1) in 500 ml Acetonitril, so dass die Temperatur nicht über -35 °C stieg. Anschließend wurden 12 h bei 5 °C gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mit Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereinigt. (DCM/AcCN : 25/1) Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 20,8 g N-Benzyloxy-carbonyl-L-serin-β-lacton (2); Ausbeute 45 %; (siehe auch Org. Synth. 1991 (70) 1ff.) in feinen Nadeln. Summenformel C₁₁H₁₁NO₄; M.W. = 221,2; MS (M+H) 222,1; ¹H NMR (DMSO-d₆) 4.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.22 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 8.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionsäure (3)

5,0 g (22.6 mmol) Serinlacton (2) wurden mit 20g (118,2mmol) Diphenylamin verrührt und 2h auf 100°C erhitzt. Das Rohprodukt wurde durch Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereinigt. (DCM/Methanol : 9/1, anschließend EE/n-Heptan : 4/1) Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 3.65 g (Ausbeute 42%) saubere 2-Benzyloxycarbonylamino-3-

diphenylamino-propionsäure (3).

Summenformel $C_{23}H_{22}N_2O_4$; M.W. = 390,44; MS (M+H) 391.2;

1H NMR (DMSO- d_6) 3.85 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 6.9 (m, 5H), 7.25 (m, 10H).

5 (S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionsäure-methyl-ester (4)

Zu 75 ml Methanol wurden bei $-5^\circ C$ 6,5 ml (89,1 mmol) Thionylchlorid getropft und 15 min gerührt. Anschließend wurde 3,6 g (9.22 mmol) 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionsäure (3) in 75 ml Methanol gelöst zugegeben und weitere 3 Stunden (h) bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Evaporierung der Lösungsmittel wurde der Rückstand in
10 Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat Lösung extrahiert. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (n-Heptan/Essigester 7:3) lieferte 2.76 g (50% Ausbeute) von 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionsäure-methyl-ester (4).

Summenformel $C_{24}H_{24}N_2O_4$; M.W. = 404,47; MS (M+H) 405.2;

1H NMR (DMSO- d_6) 3.58 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 6.9 (m, 6H),
15 7.3 (m, 9H), 7.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H).

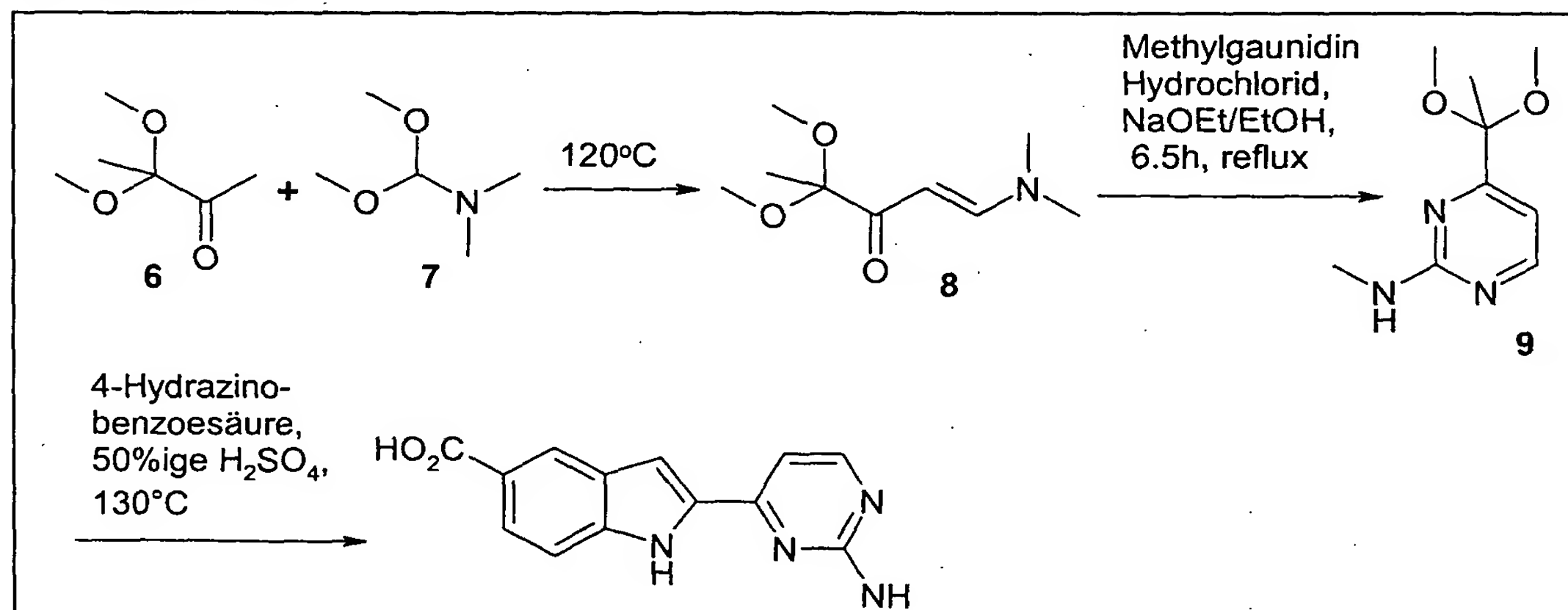
(S)-2-Amino-3-diphenylamino-propionsäure-methyl-ester (5)

Zur Abspaltung der Z-Schutzgruppe löste man 2,7 g (6,68 mmol) des Z-geschützte Derivates (4) in 500 ml Methanol und unter Stickstoff Schutzatmosphäre wurden 100 mg Katalysator (10%
20 $Pd(OH)_2 \cdot C$) zugeführt. Anschließend wurde das Inertgas mit einen großen Überschuss Wasserstoff verdrängt und 2 h in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Zum Abbruch der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man erhielt 1.65 g (Ausbeute: 91%) 2-Amino-3-diphenylamino-propionsäure-methyl-ester (5).

Summenformel $C_{16}H_{18}N_2O_2$; M.W. = 270,32; MS (M+H) 271.2;

25 1H NMR (DMSO- d_6) 3.45 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.9 (m, 6H), 7.3 (m, 4H).

A.2.) Synthese des heterozyklischen Grundkörpers (2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure (10))



1-Dimethylamino-4,4-dimethoxy-pent-1-en-3-on (8)

100 g (0.76 mol) 3,3-Dimethoxy-2-butanon wurden mit 90,2 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (0.76 mol) bei 120°C 48 h gerührt. Das bei der Reaktion entstandene Methanol wurde kontinuierlich von der Reaktionslösung durch Destillation entfernt. Beim Erkalten der Lösung trat spontane Kristallisation ein, welche durch Zugabe von wenig Heptan zur Vollständigkeit gebracht wurde. Man erhielt so 128,24 g Rohprodukt **8** (Ausbeute 90%), welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Summenformel $C_9H_{17}NO_3$; M.W. = 187.24; MS (M+H) 188.2;

¹H NMR (DMSO- d_6) 1.22 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 9H), 5.39 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15 Hz, 1H).

[4-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrimidin-2-yl]-methyl-amin (9)

1,22 g (53 mmol) Natrium wurden in 100 ml absoluten Ethanol gelöst. Dazu wurde unter Rühren 5,8 g (53 mmol) Methylguanidinhydrochlorid und 10 g (53 mmol) 1-Dimethylamino-4,4-dimethoxy-pent-1-en-3-on (**8**) gegeben und 4 h auf Siedehitze erwärmt. Zum Abbruch der Reaktion wurde das Ethanol evaporiert. Das so erhaltene Produkt **9** wurde ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt. Ausbeute 11.5 g (58 mmol, quantitativ)

Summenformel $C_9H_{15}N_3O_2$; M.W. = 197.24; MS (M+H) 198.2;

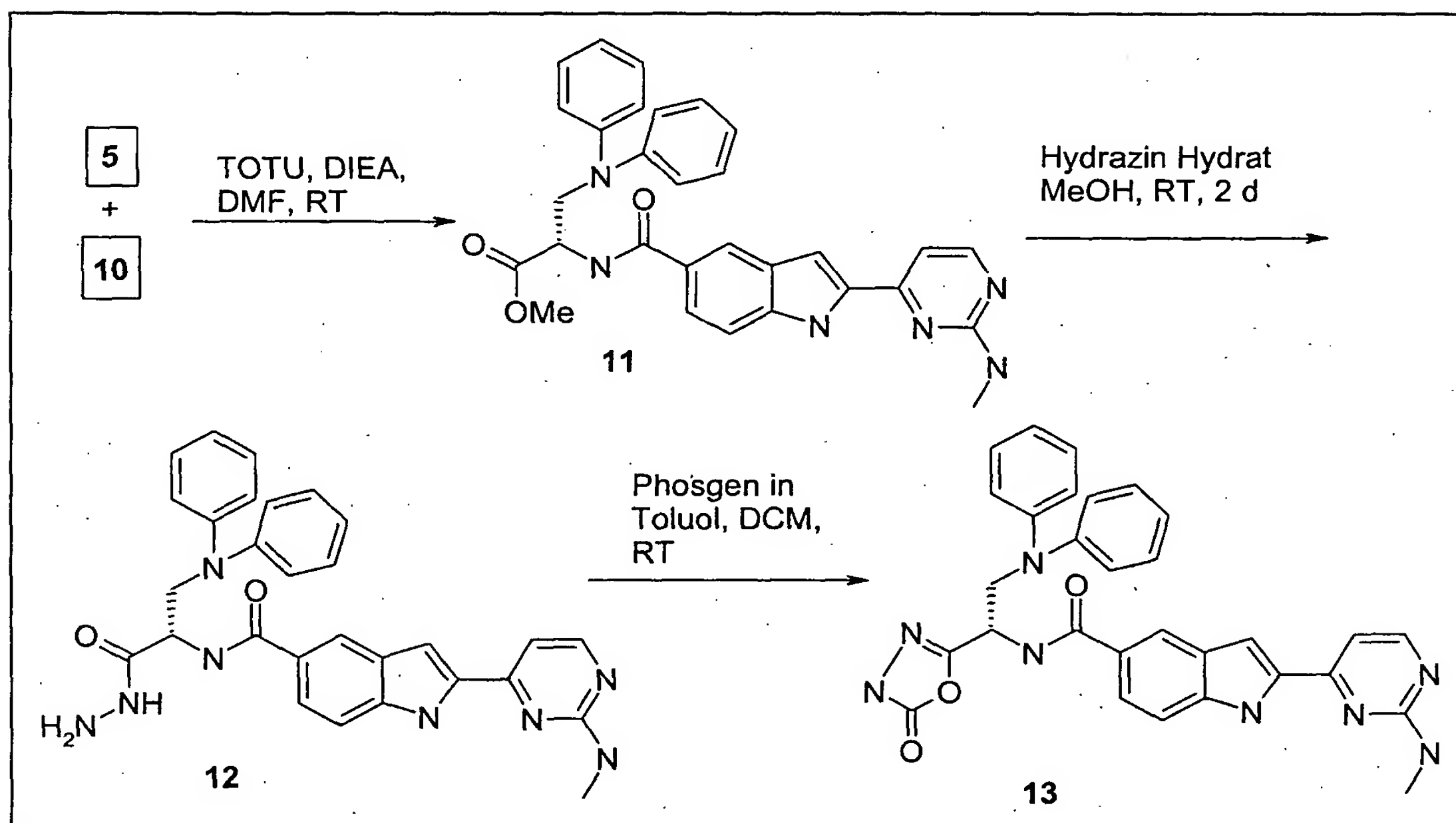
¹H NMR (DMSO- d_6) 1.45 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 6.75 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.0 – 7.1 (s(b), 1H), 8.30 (d, J = 3 Hz, 1H).

2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure (10)

In 150 ml 50%iger Schwefelsäure wurden bei Raumtemperatur 5 g (25 mmol) [4-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrimidin-2-yl]-methyl-amin (**9**) und 3.85 g 4-Hydrazinobenzoesäure unter Rühren gegeben und 4 h auf 130°C erhitzt. Das bei der Reaktion entstandene Methanol wurde kontinuierlich von der Reaktionslösung durch Destillation entfernt. Nach Abkühlen auf 10°C wurde die Reaktionsmischung auf 200 ml Eis gegossen und mit konzentrierter Natronlauge ein pH-Wert von etwa 5,5 eingestellt. Der dabei entstandene Niederschlag von Natriumsulfat und

Produktgemisch wurde abfiltriert und der Filter-Rückstand wurde mehrmals mit Methanol extrahiert. Die vereinigten Methanol Extrakte wurde eingengt und das Produkt durch Flash-Chromatographie (DCM/Methanol 9:1) gereinigt. Ausbeute: 0,76 g (11%) Summenformel $C_{14}H_{13}N_4O_2$; M.W. = 268.28; MS (M+H) 405.2; ¹H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s, 3H), 6.90 – 7.10 (s(b), 1H), 7.18 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3 Hz, 1H), 11.85 (s, 1H), 12.40 – 12.60 (s(b), 1H).

A.3.) Zusammenführung der Bausteine und Synthese von (2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamino-1-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid (13))



5

3-Diphenylamino-2-[[2-(2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonyl]- (S)-amino]-propionsäure (11)

10

5,0 g (18,64 mmol) 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure (10)

wurden in 1,2 l DMF gelöst und nacheinander mit 7,9 g (24,08 mmol) TOTU und 7,9 ml (46,45 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 20 min. bei 5°C und gab zu der Lösung 0,73 g (3,28 mmol) (S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionsäure (5) hinzu. Nach 15 h Rühren engte man unter vermindertem Druck ein, nahm den Rückstand in n-Butanol auf und extrahierte die organische Phase zur Abtrennung von Nebenprodukten mit gesättigter.

15

Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 und Einengen der organische Phase wurde der Methylester der Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1) isoliert. Ausbeute: 4.3 g (98%)

Summenformel $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$; M.W. = 520,22; MS (M+H) 521,3;

20

^1H NMR (DMSO-d_6) 2.95 (s(b), 3H), 3.60 (s, 3H), 4.19 – 4.58 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90 – 7.10 (m,

7H), 7.18 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.25 – 7.40 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 3.75$ Hz, 1H), 11.85 (s, 1H).

2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure ((S)-2-diphenylamin-1-hydrazin-carbonyl-ethyl)-amid (**12**)

1,0 g (1,92 mmol) 3-Diphenylamin-2-[[2-(2-methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonyl]- (S)-amino]- propionsäure (**11**) wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 0,48 g (9,95 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag des Produktes (0.3 g) wurde durch Filtration von der Mutterlauge getrennt. Aus der eingedampften Mutterlauge wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1) weiteres Hydrazon **12** (0.1g) isoliert. Ausbeute: 0.4 g (40%)

Summenformel $C_{29}H_{28}N_8O_2$; M.W. = 520,6; MS (M+H) 521,4;

1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 4.02 – 4.58 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90 – 7.10 (m, 7H), 7.18 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.45 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.35 (s(b), 1H), 9.30 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamin-1-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid (**13**)

200 mg (0.384 mmol) 2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure ((S)-2-diphenylamin-1-hydrazincarbonyl-ethyl)-amid (**12**) wurden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert und bei 0°C wurde eine 20%ige Phosgen Lösung in Toluol (0.398 mmol) unter Rühren zugetropft. Es wurde weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel eingedampft. Das Oxadiazolon **13** wurde anschließend durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 9:1) isoliert. Ausbeute: 160 mg (76%)

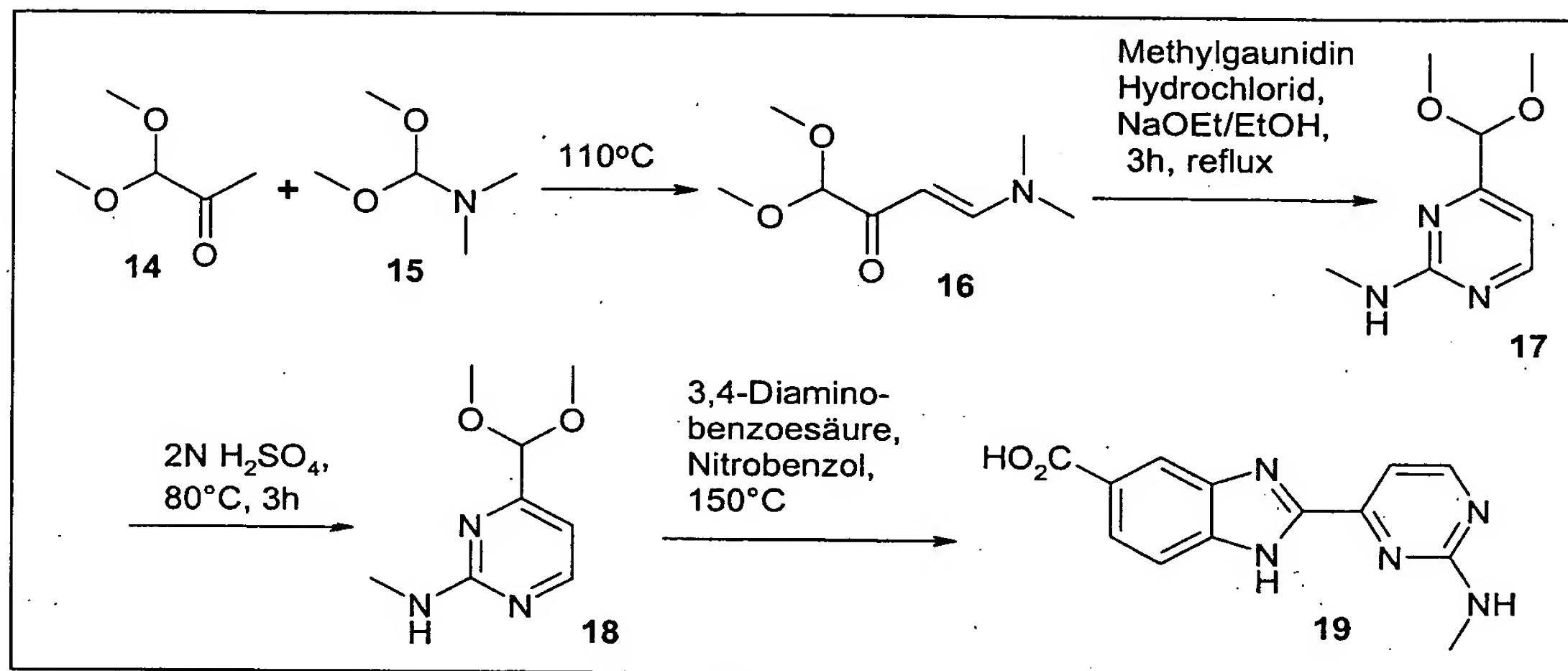
Summenformel $C_{30}H_{26}N_8O_3$; M.W. = 546,6; MS (M+H) 547,3;

1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 4.02 – 4.58 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90 – 7.10 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.40 (m, 6H), 7.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 11.78 (s, 1H), 12.15 – 12.40 (s(b), 1H).

B.) Beispiel Benzimidazol Ikb Kinase Inhibitor

B.1.) Synthese der Aminosäure ((S)-2-Amino-3-diphenylamino-propionic acid methyl ester (**5**)) wie unter A.1. beschrieben

B.2.) Synthese des heterozyklischen Grundkörpers (2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-

benzimidazol-5-carbonsäure (**19**))4-Dimethylamin-1,1-dimethoxy-but-3-en-2-on (**16**)

300 g (307 ml, 2.54 mol) Methylglyoxaldimethylacetal wurden mit 303 g (337 ml, 2.54 mol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal bei 110°C 4 Stunden (h) gerührt. Das bei der Reaktion entstandene Methanol wurde kontinuierlich von der Reaktionslösung durch Destillation entfernt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Heptan extrahiert und die Lösungsmittel evaporiert. Man erhielt so 303 g Rohprodukt **16** (Ausbeute 70%) welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

10 Summenformel $C_8H_{15}NO_3$; M.W. = 173.21; MS (M+H) 174.1;

1H NMR (DMSO- d_6) 2.10 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 5.19 (d (b), $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 15$ Hz, 1H).

(4-Dimethoxymethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amin (**17**)

15 0,33 g (14,4 mmol) Natrium wurden in 50 ml absoluten Ethanol aufgelöst. Dazu wurde unter Rühren 1,57 g (14,4 mmol) Methylguanidinhydrochlorid und 2,48 g (14,4 mmol) 4-Dimethylamin-1,1-dimethoxy-but-3-en-2-on (**16**) gegeben und 3 h auf Siedehitze erwärmt. Zum Abbruch der Reaktion wurde das Ethanol evaporiert. Das so erhaltene Produkt **17** wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ausbeute 2,6 g (quantitativ).

20 Summenformel $C_8H_{13}N_3O_2$; M.W. = 183.21 ; MS (M+H) 184.1;

1H NMR (DMSO- d_6) 2.78 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

2-Methylamin-pyrimidin-4-carbaldehyd (**18**)

10 g (54mmol)(4-Dimethoxymethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amin (**17**) wurden in 54 ml 2N Schwefelsäure aufgelöst und unter Rühren 3 h auf 80°C erwärmt. Nach dem Erkalten der Reaktion wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit festen Na₂CO₃ auf pH von etwa 9 gebracht und mit Ethanol 3 mal extrahiert. Die vereinigten getrockneten Extrakte ergaben nach Evaporierung des Lösungsmittels den Titelaldehyd **18** in 60%iger Ausbeute (4.47g)

Summenformel C₆H₇N₃O; M.W. = 137.12 ; MS (M+H) 138.2;

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.60 – 2.80 (s(b), 3H), 6.95 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.40 – 7.60 (s(b), 1H), 8.55 (d, J = 3 Hz, 1H).

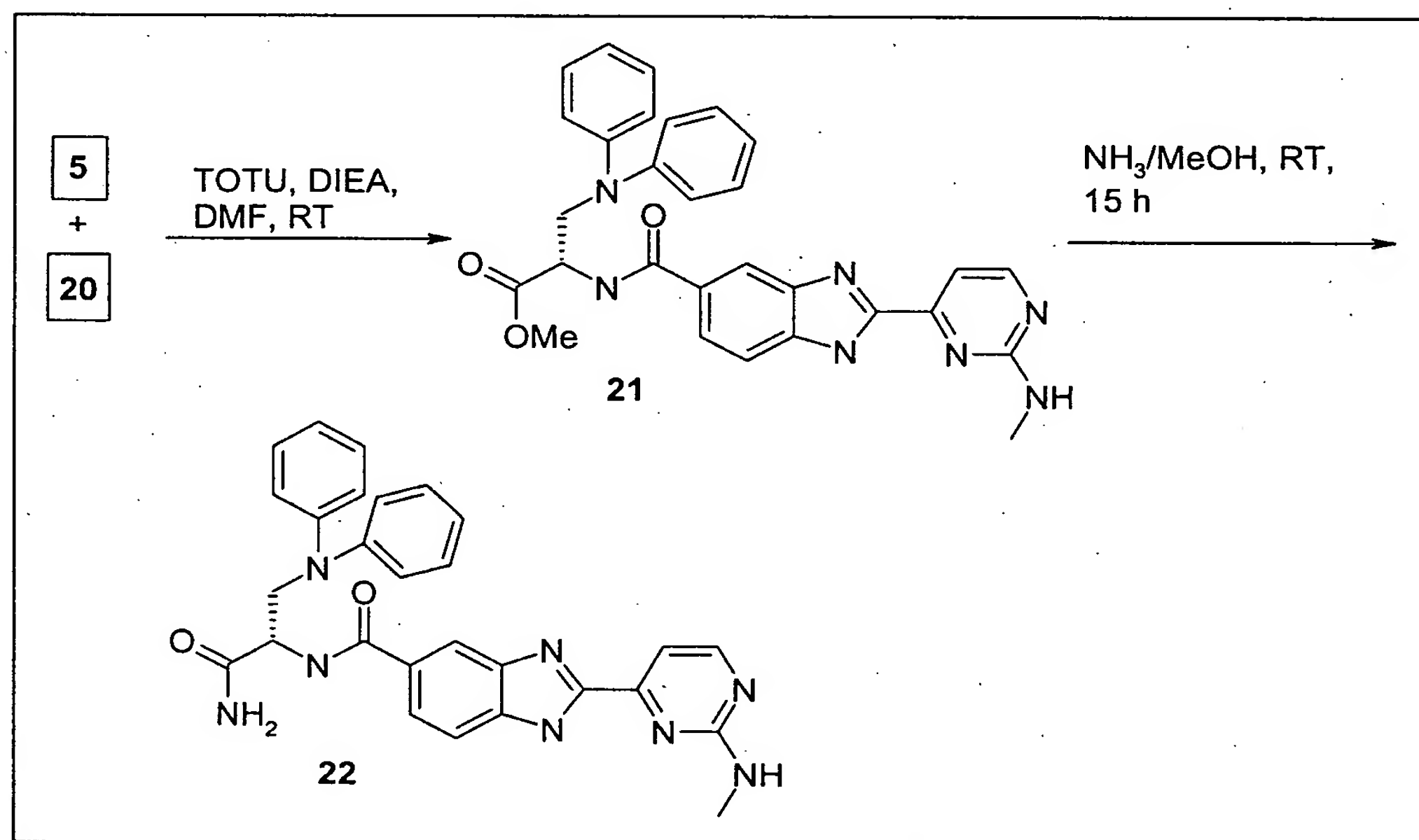
2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure (**19**)

4.3 g (31,3 mmol) Methylamin-pyrimidin-4-carbaldehyd (**18**) und 4.8 g (31,1 mmol) 3,4-Diaminobenzoessäure wurden in 300 ml Nitrobenzol 2 h auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde der Niederschlag des Benzimidazols durch Filtration von dem Nitrobenzol getrennt und das Produkt durch Flash-Chromatographie (DCM/Methanol 4 :1) gereinigt. Ausbeute: 2.66 g (32%)

Summenformel C₁₃H₁₁N₅O₂; M.W. = 269.28; MS (M+H) 270.2;

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.95 (s, 3H), 7.50 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.70 – 9.05 (s(b), 1H).

.3.) Zusammenführung der Bausteine und Synthese von 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure ((S)-1-carbamoyl-2- diphenylamin-ethyl)-amid (**22**)



3-Diphenylamino-2-[[2-(2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonyl]- (S)-amino}- propionsäure (**21**)

2.6 g (9.6 mmol) 2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (**20**) wurde in 300 ml DMF gelöst und nacheinander mit 3.17 g (9.6 mmol) TOTU und 1.6 ml (11.6 mmol)

5 Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 20 min bei 5°C und gab zu der Lösung 2.6 g (9.6 mmol) (S)-2-Benzoyloxycarbonylamin-3-diphenylamin-propionsäure (**5**) hinzu. Nach 16 h Rühren engte man unter vermindertem Druck ein, anschließend wurde der Methylester **21** durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 9:1) isoliert. Ausbeute: 1.61 g (32%)

Summenformel $C_{29}H_{27}N_7O_3$; M.W. = 521,58; MS (M+H) 522.3;

10 1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 3.60 (s, 3H), 4.19 – 4.40 (m, 2H), 4.90 (q, 1H), 6.90 – 7.10 (m, 6H), 7.25 – 7.35 (m, 6H), 7.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.60 – 7.80 (d(b) 1H), 8.05 – 8.25 (d(b), 1H), 8.45 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.90 (s(b), 1H), 11.85 (s(b), 1H).

15 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure ((S)-1-carbamoyl-2-diphenylamin-ethyl)-amid (**22**)

50 ml Methanol (absolut) wurden bei 0°C mit Ammoniak gesättigt. Dazu wurde 0.5 g (0.959 mmol) 3-Diphenylamin-2-[[2-(2-methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonyl]- (S)-amin}- propionsäure (**21**) gegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Evaporation des Lösungsmittels und überschüssigen Ammoniaks wurde durch Flash-Chromatographie an

20 Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1) das Amid **22** isoliert. Ausbeute: 0.43 g (89%)

Summenformel $C_{29}H_{28}N_8O_2$; M.W. = 506,57; MS (M+H) 507.2;

1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 4.02 – 4.35 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.80 – 7.10 (m, 6H), 7.15 – 7.25 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.58 (s(b), 1H), 7.68 (s(b), 1H), 8.06 – 8.19 (d(b), 1H), 8.40 – 8.58 (m, 2H), 13.10 (s, 1H).

25

Pharmakologische Beispiele

I κ B-Kinase ELISA:

Die Aktivität der I κ B-Kinase wurde mit einem ELISA, bestehend aus einem biotiniliertem

30 Substratpeptid, welches die Aminosäuresequenz im Protein I κ B von Serin 32 bis 36 enthält, und einem spezifischen poly- oder monoklonalen Antikörper (z.B. von New England Biolabs, Beverly, MA, USA, Kat.: 9240), der nur an die phosphorylierte Form des Peptids I κ B bindet, bestimmt.

Dieser Komplex wurde an einer antikörperbindenden Platte (Protein A beschichtet)

immobilisiert und mit einem Konjugat aus einem biotinbindendem Protein und HRP (z.B.

Streptavidin-HRP) detektiert. Die Aktivität konnte an Hand einer Standardkurve mit Substratphosphopeptid quantifiziert werden.

Durchführung:

- 5 Zur Gewinnung des Kinasekomplexes wurden 10 ml HeLa S3-Zellextrakt S100 mit 40 ml 50mM HEPES, pH 7,5, verdünnt, auf 40% Ammoniumsulfat gebracht und auf Eis 30 Minuten inkubiert. Das präzipitierte Pellet wurde in 5 ml SEC Puffer (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 10 mM 2-Glyzerophosphat) gelöst, bei 20,000 x g für 15 Minuten zentrifugiert und durch einen 0,22 µm Filter filtriert. Die Probe wurde auf eine 320 ml Superose-6 FPLC Säule
- 10 (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Schweden) aufgetragen, die mit SEC Puffer äquilibriert war und mit einer Flußrate von 2 ml/min bei 4 °C betrieben wurde. Die Fraktionen, die bei der Laufzeit des 670 kDa Molekulargewichtstandards lagen, wurden für die Aktivierung vereinigt. Die Aktivierung wurde durch eine 45-minütige Inkubation mit 100 nM MEKK1Δ, 250 µM MgATP, 10 mM MgCl₂, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM 2-Glyzerophosphat, 2,5 µM
- 15 Microcystin-LR bei 37 °C erreicht. Das aktivierte Enzym wurde bei –80 °C gelagert. Die in DMSO gelösten Testsubstanzen (2 µl) wurden 30 Minuten bei 25°C mit 43 µl aktiviertem Enzym (1:25 verdünnt in Reaktionspuffer 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 10 mM β-Glycerophosphat, 2,5 µM Microcystin-LR) vorinkubiert. Dann wurden 5 µl Substratpeptid (Biotin-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (200 µM) dazugegeben, eine Stunde inkubiert und mit
- 20 150 µl 50 mM HEPES pH 7,5, 0.1% BSA, 50 mM EDTA, Antikörper [1:200] abgestoppt. 100 µl des abgestoppten Reaktionsgemisches bzw. einer Standardphosphopeptidverdünnungsreihe (Biotin-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂) wurden dann in eine Protein-A Platte (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) überführt und 2 Stunden unter Schütteln inkubiert. Nach 3 Waschschritten mit PBS, wurden 100 µl 0,5 µg/ml Streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) (verdünnt in 50 mM
- 25 HEPES/ 0,1% BSA) für 30 Minuten hinzugegeben. Nach 5 Waschschritten mit PBS, wurden 100 µl TMB-Substrat (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) hinzugegeben und die Farbentwicklung durch Zugabe von 100 µl 0,18 M Schwefelsäure abgestoppt. Die Absorption wurde bei 450 nm gemessen. Die Standardkurve wurde durch lineare Regression entsprechend einer 4-Parameter Dosis-Wirkungsbeziehung erzeugt. An Hand dieser Standardkurve wurde die
- 30 Enzymaktivität bzw. deren Inhibition durch die Testsubstanzen quantifiziert.

Die IC₅₀ für 2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamin-1-(5-oxo- 4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid betrug 0,050 µM.

Die IC_{50} für 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure ((S)-1-carbamoyl-2-diphenylamin-ethyl)-amid betrug 0,045 μ M.

Schmerzassay

- 5 Die analgetische und anti-nozizeptive Wirksamkeit der Verbindung 2-(2-Methylamin-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamin-1-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid – im folgenden Verbindung 13 genannt – wurde in den zwei folgenden Modellen nachgewiesen:

1. Modell: Zymosan-induzierte Pfotenentzündung bei der Ratte;

- 10 Parameter: Pfotenwegziehzeit oder Pfotenwegziehschwelle bei thermischer oder mechanischer Stimulation der Hinterpfote.

2. Modell: Kaolin/Carrageenan induzierte Kniegelenksentzündung bei der Ratte;

Parameter: Reaktion spinaler Neurone bei Druckreizung des Knies.

Modell 1

- 15 Versuchsdurchführung: In Kurzzeitnarkose mit Isofluran wurde dem Versuchstier subkutan 1 mg Zymosan (als Suspension in 100 μ l PBS (mit Phosphat gepufferte Salzlösung) in die Mitte der Plantarseite einer Hinterpfote injiziert. Im Anschluß daran wurde mit zwei verschiedenen Verhaltenstests die Entwicklung einer Hyperalgesie quantitativ bestimmt.

a) Bestimmung der Pfotenwegziehzeit bei thermischer Stimulation (Hargreaves Test).

- 20 Das Versuchstier wurde in eine durchsichtige Plastikkammer mit einem Glasboden gesetzt. Sobald sich das Versuchstier nach der Erkundungsphase (etwa 5 min) nicht mehr bewegte, wurde eine Infrarotlichtquelle direkt unterhalb der zu stimulierenden Hinterpfote positioniert und angeschaltet. Die Lampe strahlte fokussiertes Infrarotlicht steigender Intensität ab, so dass die Hauttemperatur der Hinterpfote annähernd linear anstieg. Sobald das Tier die Pfote wegzog, schaltete sich die Lampe ab. Die Pfotentemperatur zum Zeitpunkt des Wegziehens ist für das Tier gerade eben unangenehm, man spricht von thermischer Schmerzschwelle.
- 25

b) Bestimmung der Pfotenwegziehschwelle bei mechanischer Stimulation (von Frey Test)

- Das Versuchstier wurde in eine durchsichtige Plastikkammer gesetzt, dessen Boden aus Maschendraht bestand. Mit Hilfe kalibrierter Nylonfäden, sogenannter von Frey Haare, wurde punktförmiger Druck definierter Stärke erzeugt. Der schwächste Druckreiz, während dessen das Tier die Pfote wegzog, bestimmt die mechanische Schmerzschwelle.
- 30

Etwa eine halbe Stunde vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Zymosan Injektion wurden die thermische und mechanische Schmerzschwellen an der rechten und linken Hinterpfote bestimmt (siehe Tabellen 1,2). Berechnet wurde dann die Abnahme der ipsilateralen Schmerzschwelle, ausgedrückt in % der kontralateralen Schmerzschwelle (siehe Tabellen 1,2). Je stärker diese Abnahme ist, umso ausgeprägter ist die Hyperalgesie.

Die Zymosan Injektion induzierte in einer Kontrollgruppe eine ausgeprägte mechanische und thermische Hyperalgesie (s. Kontrolldaten in Tab. 1 und 2). Etwa 15 Minuten vor und 2,5 und 5,5 Stunden nach Zymosan Injektion wurde in einer weiteren Gruppe von Tieren unter

Kurzzeitnarkose mit Isofluran die obengenannte Verbindung 13 intraperitoneal (i.p.) injiziert (je 30 mg/kg in Polyethylenglycol-Wasser Gemisch (PEG-Wasser 1:1). Die thermische Hyperalgesie war in diesen Tieren ab zwei Stunden nach Zymosan Injektion geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, nach der dritten Substanzgabe war überhaupt kein Seitenunterschied in der Pfotenwegziehzeit mehr zu finden (Tab. 1). Dieser Effekt hielt auch über 18 Std. nach der letzten Substanzgabe noch an.

Die mechanische Hyperalgesie wurde durch die Verbindung 13 ebenfalls signifikant reduziert. Der Effekt setzte 1 Stunde nach Zymosan Injektion ein und hielt auch 18 Std. nach der letzten Substanzgabe noch an (siehe Tab. 2).

Die Wirksamkeit der Verbindung 13 ist in beiden Testmodellen sehr stark. Vergleichsdaten aus einer früher durchgeführten Studie zeigen, dass die Verbindung 13 die thermische Hyperalgesie erheblich stärker reduziert als das NSAID Diclofenac.

Tabelle 1: Veränderung der Pfotenwegziehzeit (%)

Zeit (h)					
nach Zymosan- Injektion (0)	Mittelwert Verbindung 13	SD Verbindung 13	Mittelwert Kontrolle	SD Kontrolle	
Baseline -0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	
0,5	-16,6	6,6	-21,4	6,3	
1	-31,3	14,1	-28,8	11,6	
2	-30,2	15,4	-44,8	19,1	
3	-15,3	5,3	-49,2	17,9	
4	-16,0	11,5	-50,6	23,0	
5	-9,7	18,6	-46,6	24,8	

6	5,0	2,6	-38,4	17,6
7	3,4	5,8	-29,9	22,1
24	-3,8	7,0	-46,1	18,4

Tabelle 2:

Veränderung der Pfotenwegziehschwelle (%)

Zeit (h)	SD			
nach Zymosan-Injektion (0)	Mittelwert	Verbindung	Mittelwert	SD
Verbindung 13	13	Kontrolle	SD Kontrolle	
Baseline - 0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	-37,4	6,6	-48,9	31,3
1	-43,1	20,5	-66,0	23,2
2	-36,0	17,8	-71,8	26,0
3	-35,1	13,1	-60,5	20,2
4	-46,7	11,9	-64,3	18,2
5	-40,6	14,0	-55,5	25,8
6	-33,1	23,3	-57,3	18,0
7	-44,7	21,5	-47,1	23,9
24	-9,7	26,6	-41,5	17,3

Modell 2,

Versuchsdurchführung: Bei Ratten wurde in Trapanal-Narkose der Wirbelkanal eröffnet und Rückenmarksneurone, die "Schmerzimpulse" aus dem Kniegelenk verarbeiteten, identifiziert.

Nach Identifizierung wurde eine Langzeitableitung durchgeführt, in der die Aktivität der Nervenzelle vor und während der Entwicklung einer akuten Entzündung im Kniegelenk registriert wurde. Dazu wurden in einer Kontrollperiode vor Induktion der Entzündung und nach Induktion der Entzündung für mehrere Stunden die Antworten auf nichtnoxische und noxische Reizung am Kniegelenk gemessen.

- Die akute Entzündung wurde durch die intraartikuläre Injektion einer Kaolin und Carrageenan Suspension (etwa 150 µl) induziert. In Kontrollexperimenten wurde nur das Vehikel auf die Rückenmarksoberfläche aufgebracht, um die Entwicklung der Übererregbarkeit unter Kontrollbedingungen darzustellen. In der Regel fand diese Entwicklung der Übererregbarkeit innerhalb von 2 bis 4 Stunden statt, und sie äußerte sich in einer starken Zunahme der Antworten auf nichtnoxische und noxische Reizung des Kniegelenks (Tab. 3). In den Experimenten, in denen die obengenannte Verbindung 13 appliziert wurde, wurde die Substanz

etwa 30 Minuten vor Induktion der Entzündung auf das Rückenmark gegeben (etwa 30 µl einer 10 µM Lösung). Dann wurden die Antworten der Zelle auf nichtnoxische und noxische Reizung wie in den Kontrollexperimenten weiter verfolgt.

- Der Vergleich der Veränderungen der Antworten in den beiden Gruppen zeigt, dass die Verbindung 13 die Entwicklung der spinalen Übererregbarkeit gegenüber den Kontrollen beinahe vollständig unterdrückt hat (Tab. 3). Die Wirkung der Verbindung 13 auf die Antworten auf noxische Kniegelenksstimulation war insgesamt stärker ausgeprägt als die Wirkung von Indomethacin, wie ein Vergleich mit publizierten Daten aus einer früheren Studie ergab.

Tabelle 3: Neuronale Antworten vor und während Kniegelenksentzündung (imp/15s

Noxische Reizung am Kniegelenk

Zeit (min)	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
nach K/C-Injektion	Verbindung 13	Verbindung 13	Kontrolle	Kontrolle
Baseline	0,8	29,9	0	0
30-60	62,3	49,3	161,6	43,7
60-120	26,9	35	458,1	125,4
120-180	8,5	58,9	544,2	140,0
180-240	19,5	59,9	616,3	174,7

Nicht-noxische Reizung am Kniegelenk

Zeit (min)	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
nach K/C-Injektion (0)	Verbindung 13	Verbindung 13	Kontrolle	Kontrolle
Baseline	0,92	16,90	0	0
30-60	8,66	23,76	21,4	11,9
60-120	2,71	25,94	74,6	38,3
120-180	11,16	24,22	105,7	39,0
180-240	39,78	25,09	149,7	44,3

- Ferner wurde die Wirkung von 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-carbonsäure ((S)-1-carbamoyl-2-diphenylamin-ethyl)-amid – im folgenden Verbindung 22 genannt – im Modell 2 getestet

Kontrolldaten: s. Tabelle 3

Tabelle 4: Neuronale Antworten vor und während Kniegelenksentzündung (imp/15s)

Noxische Reizung am Kniegelenk

Zeit (min) nach K/C- Injektion	Verbindung 22 Versuch 1	Verbindung 22 Versuch 2
Baseline	0	0
30-60	-109,1	-9,2
60-120	-101,1	
120-180	-37,8	60
180-240		96,7

Nicht-noxische Reizung am Kniegelenk

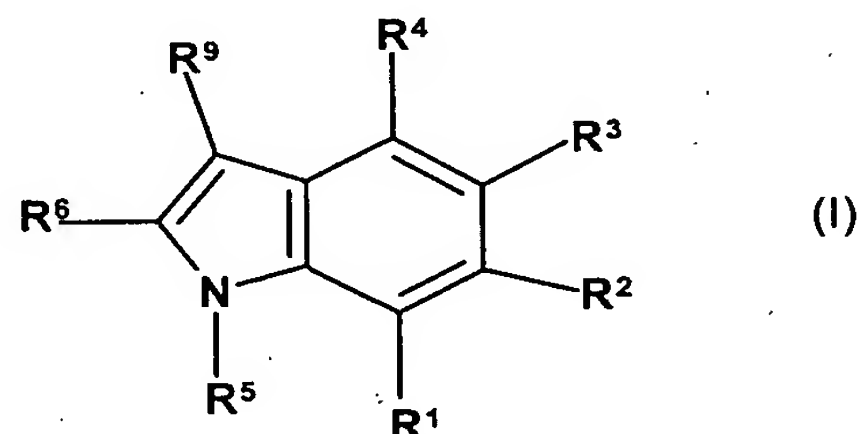
Zeit (min) nach K/C- Injektion (0)	Verbindung 22 Versuch 1	Verbindung 22 Versuch 2
Baseline	0	0
30-60	-34,1	-30,6
60-120	-37,2	
120-180	-32,1	50,3
180-240		68,7

Die Daten belegen die gute Wirkung der Verbindung 22 im Modell 2.

1. Verwendung von I κ B-Kinase Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen.

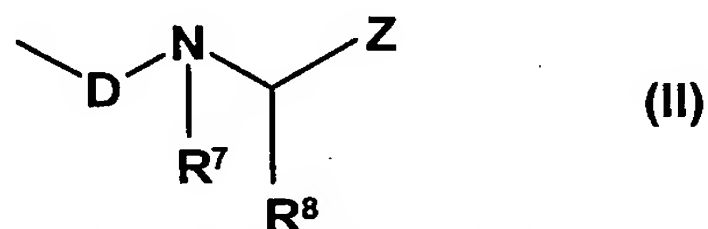
5

2. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,

10



worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für R⁹ oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

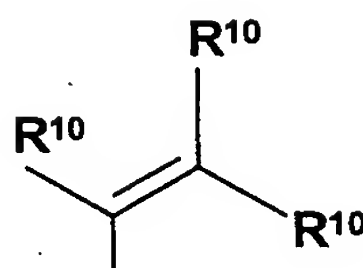
15

- R⁹ für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
 4. -(C₁-C₆)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

20

25

- 4.4 -O-R¹⁰,
 4.5 =O,
 4.6 Halogen,
 4.7 -CN,
 4.8 -CF₃,
 4.9 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 4.10 -C(O)-O-R¹⁰,
 4.11 -C(O)-N(R¹⁰)₂,
 4.12 -N(R¹⁰)₂,
 4.13 -(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 4.14 Rest der Formel



oder

- 4.15 Rest der Formel R¹⁰

R¹⁰ für

- a) Wasserstoffatom,
 b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
1. Aryl,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 4. Halogen,
 5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder -COOH substituiert ist oder
 6. -COOH,
- c) Aryl,
 d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
 e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

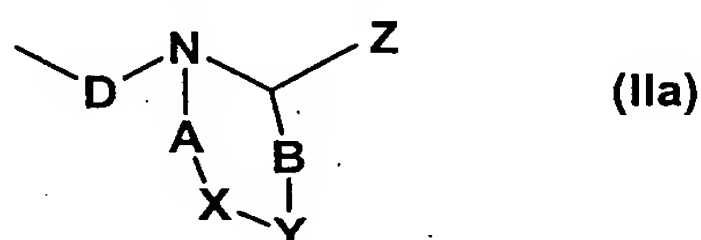
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ steht, worin

R^{11} für 1. $-\text{O}-\text{R}^{10}$ oder

2. $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

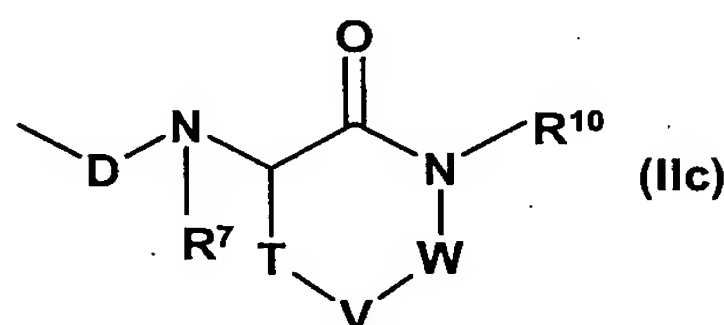
wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1. $-\text{OH}$,
- 1.2. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkoxy,
- 1.3. Halogen,
- 1.4. $-\text{NO}_2$,
- 1.5. $-\text{NH}_2$,
- 1.6. $-\text{CF}_3$,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,

- 1.9. -CH(O),
 1.10. -CN,
 1.11. -C(O)-OH,
 1.12. -C(O)-NH₂,
 1.13. -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 1.14. Phenyl,
 1.15. Phenoxy,
 1.16. Benzyl,
 1.17. Benzyloxy,
 1.18. Tetrazolyl oder
 1.19. -OH oder

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R⁷ und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4

Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom

vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete

Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.19. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 6. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 7. $-CN$,
 8. $-O-R^{10}$,
 9. $-N(R^{10})_2$,
 10. $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
 11. $-CF_3$ stehen,
- R⁵ für
1. Wasserstoffatom,
 2. $-OH$ oder
 3. $=O$ steht, und
- R⁶ für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

- 20 3. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin
- D für $-C(O)-$ steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R⁸ für

1. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

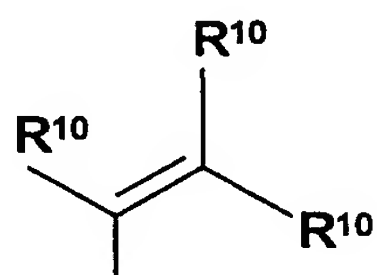
- 1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

- 1.3 $-O-R^{10}$,

- 1.4 $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

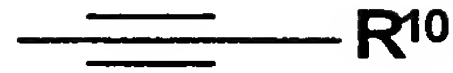
- 1.5 $-N(R^{10})_2$,

- 1.6 Rest der Formel



oder

1.7 Rest der Formel



oder

5

2. für den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R⁹ für

1. \mathbb{R}^8 ,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

10

2.2 Halogen,

2.3 -CN oder

2.4 $-\text{CF}_3$ oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R¹⁰ für

a) Wasserstoffatom,

15

b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

20

4. Halogen,

5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist, oder

6. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

25

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch -NH₂, OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl oder

2. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin

R¹¹ für

1. $-O-R^{10}$ oder

2. $-N(R^{10})_2$ steht, oder

R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie

35

jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin,

Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazon, Oxadiazolon, Isoxazon, Oxadiazolidindion, Triazol, welche unsubstituiert oder durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dion, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Isochinolin, Tetrahydrochinolin und Tetrahydroisochinolin, oder

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils

gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pyrazolin, Phthalazin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxid, Oxadiazolon, Isoxazon, Triazon, Oxadiazolidindion, Triazol, welche unsubstituiert oder durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dion, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazol, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Indol, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
6. -(C₁-C₆)-Alkyl ,
7. -CN,
8. -CF₃,
9. -O-R¹⁰,
10. -N(R¹⁰)₂, oder
11. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht und

- R⁶ für 1. Phenyl, ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch
- 1.1 -CN,
 - 1.2 -CF₃,
 - 1.3 Halogen,
 - 1.4 -O-R¹⁰,
 - 1.5 -N(R¹⁰)₂,
 - 1.6 -NH-C(O)-R¹¹,
 - 1.7 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 - 1.8 -C(O)-R¹¹ oder
 - 1.9 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

4. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin

D für -C(O)- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom steht,

Z für -C(O)-OH oder -C(O)-NH₂ steht,

R⁸ für 1. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 -S(O)-R¹⁰, wobei R¹⁰ wie unten definiert ist,

1.2 -N(R¹⁰)₂, wobei R¹⁰ wie unten definiert ist, oder

1.3 Pyrrol oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R¹⁰ für a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,

c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C₁-C₄)-Alkyl,

die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für Wasserstoffatom stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht,

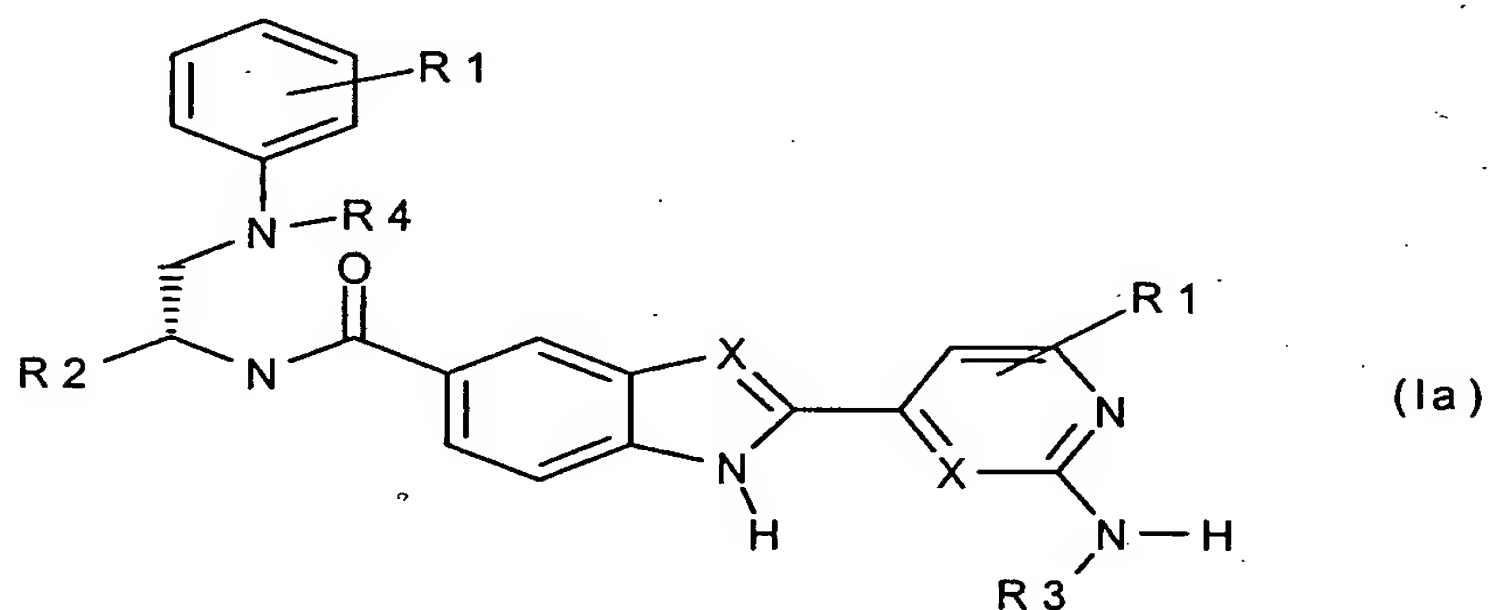
R⁶ für Phenyl oder Pyridin steht, und

R⁹ für 1. Wasserstoffatom,

2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch -C(O)-OH, -OH oder -C(O)-NH₂, oder

3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht.

5. Verwendung von der Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 1



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel Ia und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel Ia, wobei

X für N-Atom oder CH steht,

R₁ für 1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. -(C₁-C₄)-Alkyl,

4. -CN,

5. -CF₃,

6. -OR⁵, worin R⁵ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

7. -N(R⁵)-R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl stehen,

8. -C(O)-R⁵, worin R⁵ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht, oder

9. -S(O)_x-R⁵, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und R⁵ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, steht,

R₂ für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin,

Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Triazol, Triazon, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxid, Oxadiazolone, Isoxazon, Oxadiazolidindion, Triazol, 3-Hydroxypyrro-2,4-dion und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazol steht, und

der Heteroarylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
- 1.2 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl,
- 1.3 $-\text{O}-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
- 1.7 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl stehen,
- 1.8 Halogen oder
- 1.9 Keto-Rest,

2. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,
3. $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$, worin R^5 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht, oder
4. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl stehen,

R^3 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl steht,

- R^4 für
1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxid, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindion, Triazol, 3-Hydroxypyrro-2,4-dion, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, oder cyclohexa- Derivate dieser Heterocyclen ableiten, steht oder
 2. einen Arylrest aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl steht, und

der Arylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch $-(C_1-C_5)$ -Alkyl, $-(C_1-C_5)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl.

6. Verwendung der Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 5, wobei

X für N-Atom oder CH steht,

R1 wie in Anspruch 5 für R1 unter 1. bis 9. definiert ist,

10 R2 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe 1,3,4-Oxadiazol, Oxazol, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Imidazol, Triazol, Triazolon, Tetrazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, 1,2,3,5- Oxadiazolon, Isoxazolon oder Oxadiazolidindion, steht, und der Heteroarylrest unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

15 1.1 Keto-Rest,

1.2 Halogen oder

1.3 $-(C_1-C_2)$ -Alkyl, oder

2. $-C(O)-N(R^5)-R^6$, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen

20 R3 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

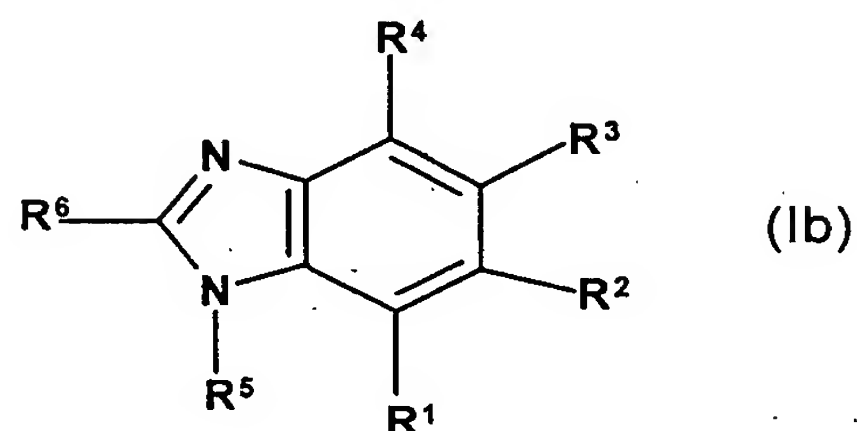
R4 für 1. einen Heteroarylrest aus der Gruppe der ungesättigten, teilweise Gesättigten oder vollständig gesättigte Ringe steht, die sich von Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol ableiten, oder

25 2. Phenyl steht, und Phenyl unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, -OH, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy.

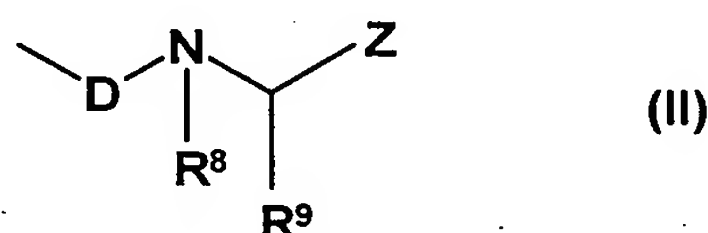
7. Verwendung der Verbindung der Formel Ia gemäß der Ansprüche 5 oder 6, dadurch

30 gekennzeichnet, dass die Verbindung 2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäure [(S)-2-diphenylamino-1-(5-oxo- 4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-amid eingesetzt wird.

8. Verwendung der Verbindung der Formel Ib gemäß Anspruch 1



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel Ib und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel Ib, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,

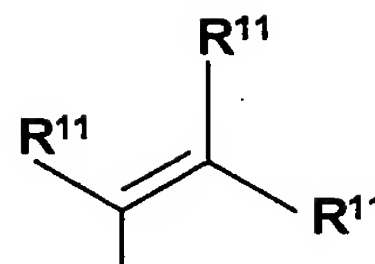


worin D für $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ oder $-\text{S}(\text{O})_2-$ steht,

R⁸ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

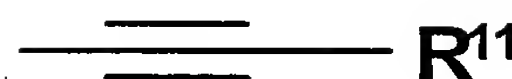
- R⁹ für
1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
 2. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 5. (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 5.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 5.4 $-\text{O}-\text{R}^{11}$,
 - 5.5 $=\text{O}$,
 - 5.6 Halogen,
 - 5.7 $-\text{CN}$,
 - 5.8 $-\text{CF}_3$,
 - 5.9 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

- 5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,
 5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,
 5.12 $-N(R^{11})_2$,
 5.13 (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 5.14 Rest der Formel



oder

- 5.15 Rest der Formel



worin

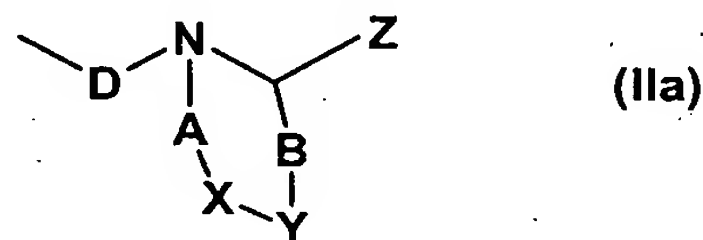
- R¹¹ für a) Wasserstoffatom,
 b) (C_1-C_6) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 4. Halogen,
 5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder $-COOH$ substituiert ist,
 6. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
 7. $-COOH$,
- c) Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
 e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{11})_2$ hat R¹¹ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e)

- Z für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 4. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl substituiert oder unsubstituiert ist oder
 5. $-C(O)-R^{10}$ steht, worin

R¹⁰ für 1. $-O-R^{11}$ oder 2. $-N(R^{11})_2$ steht, oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C₁-C₈)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch

- 1.1. –OH,
- 1.2. (C₁-C₈)-Alkoxy,
- 1.3. Halogen,
- 1.4. –NO₂,
- 1.5. –NH₂,
- 1.6. –CF₃,
- 1.6. –OH,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. –C(O)-CH₃,
- 1.9. –CH(O),
- 1.10. –CN,
- 1.11. –COOH,
- 1.12. –C(O)-NH₂,

1.13. (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,

1.14. Phenyl,

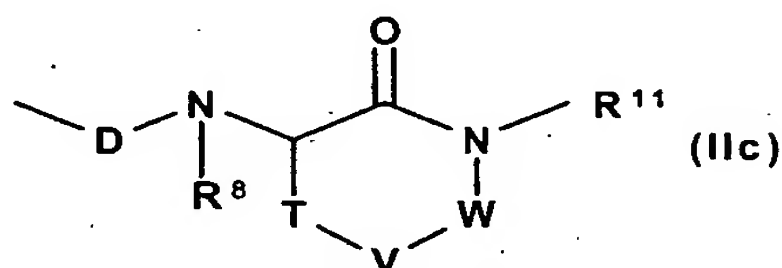
1.15. Phenoxy,

1.16. Benzyl,

1.17. Benzyloxy oder

1.18. Tetrazolyl, oder

R⁹ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R⁸ und R¹¹ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest –CH₂– steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4

Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten, und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. (C₁-C₄)-Alkyl,

4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

6. -(C₁-C₆)-Alkyl,

7. -CN,

8. -O-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,
9. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
10. -OR¹¹,
11. -N(R¹¹)₂,
12. -S(O)_x-R¹¹, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
13. -NO₂ oder
14. -CF₃ stehen,

R⁵ für

1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

R⁶ für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Phenyl, ein- oder zweifach substituiert durch
 - 2.1 -CN,
 - 2.2 -NO₂,
 - 2.3 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 2.4 -N(R¹¹)₂,
 - 2.5 -NH-C(O)-R¹¹,
 - 2.6 -S(O)_x-R¹¹, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 - 2.7 -C(O)-R¹¹ oder
 - 2.8 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂,
3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, oder
4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

9. Verwendung der Verbindung der Formel Ib gemäß Anspruch 8, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin R⁸ für Wasserstoffatom steht,

R⁹ für

1. charakteristischen Rest einer Aminosäure oder
2. (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrol ein- oder zweifach substituiert durch -(C₁-C₄)-Alkyl, Pyrazol, Phenyl, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, -CN,

Morpholin, Azepin, Pyrazin, 1,3,4-Oxadiazol, -N(R¹³)-Phenyl, worin R¹³ wie unten definiert ist,

-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -OR¹¹, -NH(R¹¹), worin R¹¹ jeweils wie oben definiert ist,

-S(O)_x-R¹², worin x für Null, 1 oder 2 und R¹² Naphthyl, Pyrimidinyl,

Morpholinyl oder Phenyl bedeutet, welche unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sind durch -OH, (C₁-C₄)-Alkyl, -CF₃, Halogen,

-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -COOH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -NH₂ oder

-NH-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, oder C(O)-R¹², worin R¹² wie oben definiert ist,

Z für -C(O)-R¹⁰, Tetrazol, (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert ist durch Phenyl, oder -OH, oder 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4- Oxadiazol unsubstituiert oder einfach substituiert ist durch

-NH₂, -NH(C₁-C₄)-Alkyl, -N-[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-C(O)-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, -NH-C(O)-NH-Aryl, -NH-C(O)-NH-Phenyl, -

NH-SO₂-Aryl, -NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht, worin

R¹⁰ für -O-R¹¹, Phenyl, Pyrimidin, -OH, Morpholinyl, -N(R¹¹)₂ oder -NH₂ steht,

R¹¹ für 1. -(C₁-C₄)-Alkyl,

2. R¹³ oder

3. -N(R¹³)₂, worin

R¹³ unabhängig voneinander

a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl,

c) -(C₁-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl,

d) -(C₁-C₆)-Alkyl-N(R¹³)₂,

e) Halogen oder

f) -(C₀-C₄)-Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl, Imidazolyl,

Morpholinyl oder Phenyl, bedeutet, steht oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin,

Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin,

Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide,

Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN,

CF₃ oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-

Thiadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol,

Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, oder R^9 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pipyren, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Isochinolin, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxid, Oxadiazolon, Isoxazolon, Triazolon, Oxadiazolidindion, Triazol, welche durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyro-2,4-dione, 1,3,4-Oxadiazol und 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und

die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
4. $-CN$,
5. $-NO_2$,
6. $-O-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Aryl,
7. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
8. $-N-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Aryl,
9. $-N-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
10. $-CF_3$ stehen,

- R^5 für
1. Wasserstoffatom,
 2. $-OH$ oder
 3. $=O$ steht, und

- R^6 für
1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch
 - 1.1 $-CN$,
 - 1.2 $-NO_2$,
 - 1.3 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 1.4 $-NH_2$ oder
 - 1.5 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- NH_2 oder
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch $-N-R^{14}$, worin R^{14} $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, $-OH$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, oder

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch -N-R¹⁴, worin R¹⁴ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet, Halogen, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht.

5 10. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von akuten Schmerzen oder chronischen Schmerzen.

10 11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um chronische Schmerzen aus der Gruppe chronische muskuloskeletären Erkrankungen wie Rückenschmerzen, Schmerzen bei Regelblutungen, Schmerzen bei Osteoarthritis oder Rheumatoider Arthritis, Schmerzen bei Darmentzündung, Schmerzen bei Herzmuskelentzündung, Schmerzen bei Multipler Sklerose, Schmerzen bei Neuritis, Schmerzen bei Karzinomen und Sarkomen, Schmerzen bei AIDS, Schmerzen bei Chemotherapie, Amputationsschmerz, Trigeminus-Neuralgie, Kopfschmerzen, 15 beispielsweise Migränekopfschmerz oder Neuropathische Schmerzen wie postherpetische Zosterneuralgie handelt.

20 12. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um akute Schmerzen aus der Gruppe Schmerzen nach Verletzungen, Postoperativer Schmerzen, Schmerzen bei akutem Gichtanfall oder akute Schmerzen nach kieferchirurgischen Eingriffen handelt.

Verwendung von I κ B-Kinase Inhibitoren in der Schmerztherapie

5

I κ B-Kinase Inhibitoren eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen. Geeignete Inhibitoren stammen aus den Verbindungen der Formel I und Ib.

